

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

1-2 марта 2018 г., БИШКЕК, КЫРГЫЗСТАН

Нежелательные явления,
представляющие интерес, и серьезные
нежелательные явления: когорта endTB

Д-р Нино Ломтадзе, врач, магистр наук

Глава отдела надзора

и стратегического планирования

Национальный центр туберкулеза
и заболеваний легких, Тбилиси, Грузия



Методы

❑ Фармаконадзор endTB:

- Отчеты о всех СНЯ передавались в отдел фармаконадзора в Женеве в течение 24 часов
- Отчеты о НЯ, не относящимся к серьезным, передавались ежемесячно
 - ✓ НЯ, представляющие интерес (согласно определенному списку)
 - ✓ Любые НЯ, которые привели к корректировке лечения ПТП
 - ✓ Любые другие НЯ, о которых следовало сообщить по мнению врача

❑ Консервативный подход к оценке причинно-следственной связи: связь между НЯ и препаратом предполагается, если она не исключена

❑ Прочие оценки включают исход НЯ, другие причинные факторы и меры, принятые в отношении ПТП

❑ Отдел фармаконадзора проводил обучение всех исследовательских центров

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

Поток данных по безопасности

Пострегистрационное и наблюдательное исследование



*В том числе беременность и ошибки в лечении (например, передозировка).
НЯ — нежелательное явление; ЭМК — электронная медицинская карта;
ИЛБ — индивидуальный отчет по безопасности

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

Методы...

Мы определяем:

➤ **СНЯ** как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое:

- ✓ привело к смерти
- ✓ представляло угрозу жизни
- ✓ потребовало госпитализации
- ✓ привело к значительной нетрудоспособности
- ✓ привело к врожденному пороку развития



❖ **Централизованное внесение данных в базу данных фармаконадзора**

➤ Несерьезные нежелательные явления, представляющие интерес (НЯИ)



❖ **Внесение данных в индивидуальные местные электронные медицинские карты(ЭМК)**

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

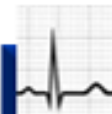
Несерьезные нежелательные явления, представляющие интерес



Периферическая
невропатия



Миелосупрессия
(анемия, тромбоцитопения,
нейтропения)



Удлинение
интервала QTcF



Нарушения
со стороны
зрительного нерва



Гепатит



Гипотиреоз

К

Гипокалиемия



Острая
почечная
недостаточность



Ототоксичность

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

Методы

- **Исследуемая популяция**
 - Пациенты, которые начали лечение бедаквилином (BDQ) и (или) деламамидом (DLM) с **1 апреля 2015 г. до 31 октября 2016 г.**

- **Дата начала СНЯ или НЯ, представляющих интерес, в течение **первых 6 месяцев** лечения BDQ и (или) DLM**

Характеристики пациентов, N=687

Характеристика	N (%)
Мужчины	481 (70,0)
Медианный возраст [МКД, межквартильный диапазон]	38 [30-49]
Индекс массы тела <18,5	248 (36,1)
Обширный туберкулез (двусторонний и (или) кавернозный) на рентгенограмме (N=610)	489 (80,2)
Лекарственная устойчивость	
МЛУ или устойчивость к рифампицину	167 (24,3)
ПреШЛУ (устойчивость к инъекционным препаратам)	70 (10,2)
ПреШЛУ (устойчивость к фторхинолонам)	179 (26,1)
ШЛУ	264 (38,4)
Другое	7 (1,0)
ВИЧ (N=683)	79 (11,6)
Гепатит С (N=671)	112 (16,7)
Сахарный диабет (N=649)	64 (9,9)
Предшествующее лечение инъекционными препаратами	477 (69,4)

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

Нежелательные явления, представляющие интерес: N = 687

- У 503/687 (73,2%) пациентов было выявлено, по крайней мере, одно НЯ, представляющее интерес
- Среди пациентов с НЯ, представляющими интерес:
 - Медианное количество НЯ, представляющих интерес, на пациента: 2 [МКД 1–3]
 - Диапазон количества НЯ, представляющих интерес, на пациента: [1–14]

Нежелательные явления, представляющие интерес: N = 687

Название НЯ, представляющего интерес	N (%) пациентов с, по крайней мере, одним НЯ, представляющим интерес	N (%) пациентов с, по крайней мере, одним НЯ, представляющим интерес, степени 3-4	N (%) пациентов с НЯ, представляющим интерес, которое не разрешилось или разрешилось с последствиями
Повышение уровня ферментов печени (АЛТ или АСТ $\geq 1,1$ x ВГН)	210 (30,6)	25 (3,6)	10 (1,5)
Удлинение интервала QTcF	164 (23,9)	8 (1,2)	1 (0,1)
Анемия (Hb $< 10,5$ г/дл)	125 (18,2)	14 (2,0)	5 (0,5)
Острая почечная недостаточность	114 (16,6)	2 (0,2)	3 (0,3)
Периферическая невропатия	112 (16,3)	13 (1,9)	8 (1,2)
Гипокалиемия (K $\leq 3,4$ мЭкв/л)	96 (14,0)	9 (1,3)	3 (0,3)
Нарушение слуха (потеря слуха)	81 (11,8)	20 (2,9)	13 (1,9)
Пониженное содержание тромбоцитов ($< 75,000$ /мм ³)	53 (7,7)	0	1 (0,1)
Гипотиреоз	50 (7,3)	1 (0,1)	2 (0,2)
Неврит зрительного нерва	8 (1,2)	2 (0,2)	3 (0,3)
Пониженное содержание лейкоцитов	5 (0,7)	0	0
Итого		84 (7,9)	45 (6,5)

Оценка степени тяжести, связь с ПТП и исход НЯ, представляющих интерес	N (%)
Приостановлены все ПТП в связи с этим НЯ (N=1130)	38 (3,4)
Степень тяжести НЯ (N=1200) <ul style="list-style-type: none"> 1 2 3 4 	<ul style="list-style-type: none"> 864 (72,0) 238 (19,8) 88 (7,3) 10 (0,8)
Исход НЯ (N=939) <ul style="list-style-type: none"> Разрешилось Не разрешилось Разрешилось с последствиями Разрешается 	<ul style="list-style-type: none"> 858 (93,9) 35 (3,8) 14 (1,5) 7 (0,8)
НЯ, представляющее интерес, возможно, имеет отношение к ПТП (N=830) <ul style="list-style-type: none"> Да 	680 (81,6)
Меры, принятые в отношении ПТП: для НЯ, которые, возможно, имеют отношение к ПТП (N=680) <ul style="list-style-type: none"> Доза сохранена Доза снижена Препарат отменен 	<ul style="list-style-type: none"> 1076 (89,4) 44 (3,7) 82 (6,8)

Серьезные нежелательные явления

- ❑ За данный период в когорте было сообщено о **136 СНЯ**

- ❑ У **109/687 (15,9%)** пациентов было выявлено, **по крайней мере, одно СНЯ** в первые шесть месяцев приема нового препарата
 - 86 (12,5%) имели 1 СНЯ
 - 19 (2,8%) имели 2 СНЯ
 - 4 (0,6%) имели 3 СНЯ

- ❑ Частота СНЯ составила **3,50/100** пациенто-месяцев (95% ДИ 2,93–4,13)

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

10 самых распространенных СНЯ

Термин	N (%) пациентов с, по крайней мере, одним СНЯ	N (%) пациентов с, по крайней мере, одним СНЯ степени 3–4	N (%) пациентов со смертельным исходом СНЯ
Повышенная концентрация ферментов печени	23 (3,3)	19 (2,8)	0
Удлинение интервала QTcF	12 (1,7)	10 (1,4)	0
Дыхательная недостаточность	7 (1,0)	7 (1,0)	4 (0,6)
Анемия	7 (1,0)	5 (0,7)	2 (0,2)
Сердечная недостаточность	7 (1,0)	7 (1,0)	5 (0,5)
Инфекции	6 (0,9)	6 (0,9)	3 (0,3)
Прогрессирование туберкулеза	5 (0,5)	5 (0,5)	5 (0,5)
Смерть	4 (0,5)	4 (0,5)	4 (0,5)
Инфаркт миокарда	4 (0,5)	4 (0,5)	4 (0,5)
Рвота	4 (0,5)	1 (0,1)	0

10 самых распространенных СНЯ

Термин	N (%)	% смертей на группу СНЯ	Медианное время [МКД] до СНЯ
Повышенная концентрация ферментов печени	26 (19,1)	0	1,5 [1,0-3,7]
Удлинение интервала QTcF	12 (8,8)	0	2,2 [0,8-3,1]
Дыхательная недостаточность	8 (5,9)	5 (62,5)	1,7 [1,0-2,6]
Анемия	7 (5,1)	2 (28,6)	2,1 [0,6-3,3]
Сердечная недостаточность	7 (5,1)	5 (71,4)	2,8 [0,3-4,8]
Инфекции	6 (4,4)	3 (50,0)	3,4 [0,7-5,1]
Прогрессирование туберкулеза	5 (3,7)	5 (100)	2,1 [1,5-2,3]
Смерть	4 (2,9)	4 (100)	3,5 [2,9-4,0]
Инфаркт миокарда	4 (2,9)	4 (100)	1,3 [0,3-3,8]
Рвота	4 (2,9)	0	2,8 [1,9-3,3]

Исходы СНЯ

Исходы серьезных нежелательных явлений	N (%)
Смертельный исход	41 (30,1)
Не разрешилось	6 (4,4)
Разрешилось	64 (47,1)
Разрешается	15 (11,0)
Разрешилось с последствиями	7 (5,5)
ИТОГО	133*

➤ У 36 пациентов зарегистрировано 41 смертельное СНЯ

*ПРИМЕЧАНИЕ: Для трех СНЯ исход неизвестен

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

136 СНЯ

Не имеющие отношение к ПТП
N=43

Смертельный
исход: N=22

Несмертельный
исход: N=21

Другие причинные факторы

Туберкулез: N=10
Гепатит С: N=1
ВИЧ: N=2
Алкоголь: N=3
Другие препараты,
кроме ПТП: N=3

Другие причинные факторы

Туберкулез: N=8
Гепатит С: N=0
ВИЧ: N=3
Алкоголь: N=1
Другие препараты,
кроме ПТП: N=1

Возможно, имеющие отношение к ПТП
N=93

Смертельный
исход: N=19

Несмертельный
исход: N=74

Имеющие отношение
к Bdq: N=9
Имеющие отношение
к DIm: N=3
Имеющие отношение
к другим ПТП: N=7

Имеющие отношение
к Bdq: N=36
Имеющие отношение
к DIm: N=17
Имеющие отношение
к другим ПТП: N=21

Другие причинные факторы

Туберкулез: N=8
Гепатит С: N=5
ВИЧ: N=1
Алкоголь: N=3
Другие препараты,
кроме ПТП: N=6

Другие причинные факторы

Туберкулез: N=6
Гепатит С: N=14
ВИЧ: N=8
Алкоголь: N=7
Другие препараты,
кроме ПТП: N=11

Бета-блокаторы, имеющие отношение к смертельным СНЯ, не рекомендуются для лечения удлинение интервала QT или брадикардии.

«Другие препараты, кроме ПТП» включают ARB-препараты и избыточное применение лекарственных средств.

Удлинение интервала QTcF >500 мс

	НЯИ	СНЯ	Итого: 15
Удлинение интервала QTcF с симптомами	0	2	2
Удлинение интервала QTcF без симптомов	7	6	13
Исход			
Смертельный	0	0	0
НЯ разрешилось	7	7	14
НЯ не разрешилось или разрешается		1	1
Возможная связь с ПТП	5	8	13*
Меры, принятые в отношении Bdq/Dlm			
Сохранение дозировки	5	5	10
Отмена препарата		2	2
Не применимо/неизвестно	2	1	3

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

Выводы

- Отчетность по СНЯ и НЯ, представляющим интерес, ведется надлежащим образом
- НЯ, представляющие интерес, отмечаются часто, но большинство низкой степени тяжести и имеют отношение как к новым, так и перепрофилированным и стандартным ПТП, таким как линезолид и инъекционные препараты
- Смертельные СНЯ часто имеют другие сопутствующие факторы, как, например, сочетанные инфекции, туберкулез и прием других препаратов, кроме ПТП, например бета-блокаторов.
- Удлинение интервала QTcF сообщается часто, однако лишь в немногих случаях превышает 500 мс; смертельных исходов нет
- Повышение уровня ферментов печени является распространенным СНЯ и НЯ, представляющим интерес: требуется учитывать сопутствующие заболевания, необходим дальнейший анализ

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

СПАСИБО!

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières